

**PCT**WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<b>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> :</b> <b>A61K 31/00</b>	<b>A2</b>	<b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:</b> <b>WO 00/00182</b> <b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:</b> 6. Januar 2000 (06.01.00)
<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/DE99/01844 <b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 24. Juni 1999 (24.06.99) <b>(30) Prioritätsdaten:</b> 198 28 450.0      26. Juni 1998 (26.06.98)      DE <b>(71)(72) Anmelder und Erfinder:</b> JOMAA, Hassan [DE/DE]; Breslauer Strasse 24, D-35398 Giessen (DE). <b>(74) Anwalt:</b> LOTTERHOS & PARTNER GBR; Lichtensteinstrasse 3, D-60322 Frankfurt am Main (DE).		<b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AL, AU, BB, CA, CN, CU, CZ, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KP, KR, LK, LT, LV, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  <b>Veröffentlicht</b> <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>
<b>(54) Title:</b> MEDICAMENTS CONTAINING BISPHOSPHONIC ACIDS AND DERIVATIVES THEREOF WHICH ARE PROVIDED FOR PREVENTING AND TREATING AUTOIMMUNE DISEASES AND ALLERGIES <b>(54) Bezeichnung:</b> BISPHOSPHONSÄUREN UND DEREN DERIVATE ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL ZUR PROPHYLAXE UND ZUR BEHANDLUNG VON AUTOIMMUNKRANKHEITEN SOWIE VON ALLERGIEN <b>(57) Abstract</b> <p>The invention relates to the use of bisphosphonic acids and the derivatives thereof for producing medicaments for preventing and treating autoimmune diseases or allergies combined with the autoantigens specifically used for treating the respective autoimmune disease or combined with the allergens specifically used for treating the respective allergy. Some examples of the bisphosphonic acids or derivatives thereof which are used according to the invention include amino-hydroxy-methylidene-bisphosphonic acid (AMP), 2-amino-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid (AEP), pamidronic acid, alendronic acid, 6-amino-1-hydroxyhexylidene-1,1-bisphosphonic acid (AHP), amidinomethylene-bisphosphonic acid (AIMP), ibandronic acid, risedronic acid, zoledronic acid, cimadronic acid, and tiludronic acid. Some examples of autoimmune diseases in which bisphosphonic acids or the derivatives thereof can be used include rheumatoid arthritis, severe myasthenia, diabetes mellitus, uveitis, and scleroderma. The bisphosphonic acids or the derivatives thereof and the autoantigens or allergens can be applied simultaneously or in succession. The preparations of the combinations can be used in solid form, as ointments, as solutions or as sprays.</p> <b>(57) Zusammenfassung</b> <p>Die Erfindung betrifft die Verwendung von Bisphosphonsäuren sowie deren Derivaten zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und Behandlung von Autoimmunkrankheiten oder Allergien in Kombination mit den für Behandlung der jeweiligen Autoimmunkrankheit spezifischen Autoantigenen bzw. mit den für die Behandlung der jeweiligen Allergie spezifischen Allergenen. Einige Beispiele für die gemäß Erfindung verwendeten Bisphosphonsäuren bzw. deren Derivate sind Amino-hydroxy-methyliden-bisphosphonsäure (AMP), 2-Amino-1-hydroxyethyliden-1,1-bisphosphonsäure (AEP), Pamidronsäure, Alendronsäure, 6-Amino-1-hydroxyhexyliden-1,1-bisphosphonsäure (AHP), Amidinomethylen-bisphosphonsäure (AIMP), Ibandronsäure, Risedronsäure, Zoledronsäure, Cimadronsäure, Tiludronsäure. Einige Beispiele für Autoimmunkrankheiten, bei denen Bisphosphonsäuren bzw. deren Derivate eingesetzt werden können, sind Rheumatoide Arthritis, Myasthenia gravis, Diabetes mellitus, Uveitis, Sklerodemie. Die Bisphosphonsäuren oder deren Derivate und die Autoantigene oder Allergene können gleichzeitig oder nacheinander appliziert werden. Die Zubereitungen der Kombinationen können in fester Form, als Salben, als Lösungen, oder als Sprays angewendet werden.</p>		

### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Bisphosphonsäuren und deren Derivate enthaltende Arzneimittel zur Prophylaxe und zur Behandlung von Autoimmunkrankheiten sowie von Allergien

5

#### Technisches Gebiet

Die Erfindung betrifft Arzneimittel zur Prophylaxe und zur Behandlung von Autoimmunkrankheiten und von Allergien.

Es ist bekannt, daß Autoimmunkrankheiten, wie Multiple Sklerose, Rheumatoide Arthritis, Diabetes mellitus, Myasthenia gravis, Uveitis etc., sowie Allergien, insbesondere Nahrungsmittelallergien, Nickelallergie und Pollenallergien etc. auf eine Fehlreaktion des Immunsystems des Organismus zurückzuführen sind.

Es ist weiterhin bekannt, daß aufgrund dieser Fehlreaktionen das Immunsystem körpereigene Substanzen (die Autoantigene) als Fremdkörper auffaßt und dagegen eine Abwehrreaktion entwickelt, die zu einer Schädigung des körpereigenen Gewebes führt. Je nach dem beteiligten Organsystem sind etwa 40 Autoimmunkrankheiten bekannt geworden. Diese Abwehrreaktionen können sich sowohl gegen einzelne Zellbestandteile als auch gegen ganze Zellen bzw. Organe, richten.

Allergien beruhen bekanntlich auf einer Überempfindlichkeit gegenüber bestimmten Substanzen, den Allergenen, die zu einer Überreaktion des Immunsystems führen. Das heißt, daß die Betroffenen auf bestimmte Substanzen (die Allergene) mit spezifischen Symptomen zur Abwehr des Allergens reagieren.

#### Stand der Technik

Versuche, die durch die Fehlreaktionen des Immunsystems erzeugten Autoimmunkrankheiten mit den unspezifisch wirkenden Immunsuppressiva zu behandeln, verliefen völlig unbefriedigend, da mit der Anwendung der Immunsuppressiva eine generelle Hemmung der entzündlichen Reaktionen bis hin zur Ausschaltung großer Teile des Immunsystems bewirkt wird, was das Auftreten vieler Nebenwirkungen, z.B.

toxischer Schädigungen, erhöhter Anfälligkeit für Infektionskrankheiten und erhöhter Gefahr des Auftretens bösartiger Erkrankungen zur Folge hat.

5 Dem alternativen Versuch, die mit dem Einsatz der unspezifisch wirkenden Immunsuppressiva verbundenen Nebenwirkungen durch Anwendung einer selektiven Suppression (vgl. Ann. Neurol. 37 Suppl 1, 87-101) zu vermeiden, wobei gezielt und spezifisch an verschiedenen Stellen der Abwehrreaktion gegen die Allergene oder gegen die Autoantigene  
10 eingegriffen wird, war ebenfalls kein voller Erfolg beschieden.

Eine dieser Methoden beruht auf der oralen oder der inhalativen Verabreichung der krankheitsspezifischen Autoantigene oder Allergene. Es gelingt zwar auf diese Weise eine Reinduktion der Toleranz des Kör-  
15 pers gegen diese Autoantigene bzw. Allergene zu erzielen bzw. den Körper zu befähigen, die bislang angegriffenen Autoantigene oder Allergene zu tolerieren, die die gesteigerte Immunantwort auslösen. Insgesamt ist aber die Erfolgsrate dieser Desensibilisierung der Patienten begrenzt, weil die Desensibilisierung nicht ausreichend ist  
20 (Ann. N. Y. Acad. Sci. 778, 1-27; Ann. N. Y. Acad. Sci. 778, 243-250; Science 261, 1727-1730; Annu. Rev. Med. 48, 341-351).

Der Mechanismus der oralen Toleranz-Reinduktion durch diese Substanzen ist noch nicht gänzlich bekannt. Es ist aber anzunehmen,  
25 daß bei der oralen Applikation sowohl das Immunsystem als auch die bakterielle Besiedlung des Magen-Darm-Traktes, die T-Zellen (T-Lymphocyten), insbesondere die  $\gamma\delta$ -T-Zellen, eine Rolle spielen (The Journal of Immunology 158, 3610-3618; Res. Immunol. 147, 49-59; Immunology Letters 48, 97-102).

30 Es war jedenfalls völlig überraschend, daß die Reinduktion der mit der oralen oder inhalativen Applikation der krankheitsspezifischen Autoantigene oder Allergene erzielte Toleranz stark gesteigert wurde, wenn die Autoantigene oder Allergene in Kombination mit Bis-  
35 phosphonsäuren oder deren Derivaten angewandt wurden. Somit können diese Kombinationen mit Erfolg zur Prophylaxe und zur Behandlung der Autoimmunkrankheiten oder Allergien verwendet werden.

Die Verwendung von Bisphosphonsäuren sowie von einigen ihrer Derivate in Arzneimitteln ist bereits bekannt. Bislang ist die mikrobiostatische Wirksamkeit der Bisphosphonsäuren (DE 3611522), ihre Wirksamkeit bei der Behandlung von Störungen des Calcium- und Phosphatstoffwechsels (DE 2534390, DE 2534391, DE 3334211, DE 3434667, DE 2745083), die cytostatische Wirksamkeit (DE 3425812), ihre lipidsenkende Wirksamkeit (Arzneimittelforschung 46, 759-762) und deren Fähigkeit Immunzellen zu stimulieren (WO 97/38696 A1) bekannt. Weiter ist die Tatsache, daß Bisphosphonsäuren eine immunmodulatorische Wirkung aufweisen (WO 97/38696 A1), bekannt und genutzt worden.

Der Einsatz dieser Verbindungen ist aber mit vielen Nebenwirkungen verbunden, die von der Form der Applikation abhängig sind. Bei der intravenösen Infusion sind dies Fieber, grippeartige Symptome mit Schüttelfrost, Lymphopenie und Thrombozytopenie und bei der oralen Applikation sind es Schluckbeschwerden, Ösophagitis, Ösophagus-Erosionen, Ösophagus-Ulcus, Dysepsien, Durchfall etc.. Außerdem erfordert z.B. die orale Behandlung mit Bisphosphonaten relativ große Mengen an Wirkstoff und der Therapieerfolg ist trotzdem unbefriedigend (Drug-Saf. 14, 158-170).

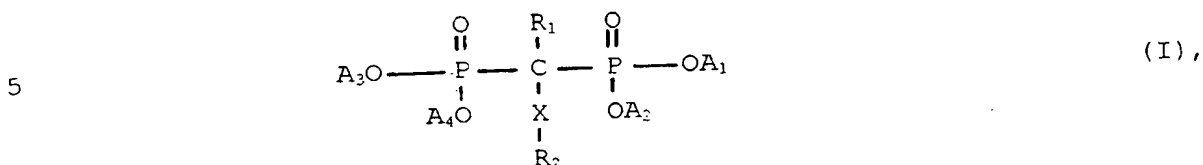
Es war daher keineswegs naheliegend, diese Verbindungsgruppe in Kombination mit Autoantigenen oder Allergenen zur Reinduktion der Toleranz des Körpers gegen die Autoantigene bzw. Allergene zu benutzen.

#### Darstellung der Erfindung

Die Erfindung betrifft somit einen neuen Weg, das bislang ungelöste Problem der Prophylaxe und der Behandlung von Autoimmunkrankheiten und von Allergien mit Hilfe von Arzneimitteln zu lösen, nämlich die bislang zur Behandlung von Autoimmunerkrankheiten und von Allergien benutzten Autoantigene bzw. Allergene in Kombination mit Bisphosphonaten bzw. deren Derivaten einzusetzen.

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Bisphosphonsäuren sowie deren Derivaten zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und zur Behandlung von Autoimmunkrankheiten oder Allergien, wobei

als Bisphosphonsäuren und deren Derivate solche der allgemeinen Formel:



worin

10  $\text{A}_1, \text{A}_2, \text{A}_3, \text{A}_4,$

15

20

$\text{X},$

$\text{R}_1, \text{R}_2,$

25

30

$\text{R}_3, \text{R}_4,$

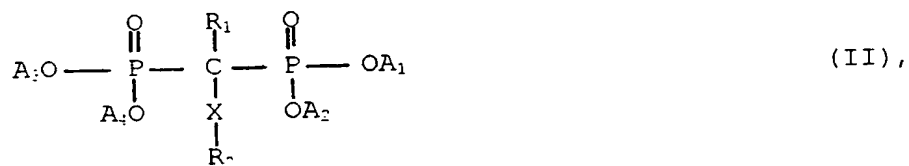
35

die gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, substituiertes oder unsubstituiertes Alkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Aryl, substituiertes oder unsubstituiertes Aralkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Cycloalkyl oder einen substituierten oder unsubstituierten heterocyclischen Rest, ein Metall der 1., 2. oder 3. Hauptgruppe des periodischen Systems, wie Na, K, Ca, Mg, Al, sowie substituiertes oder unsubstituiertes Ammonium oder Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten, bedeuten, das auch wegfallen kann oder Alkylen, Alkenylen oder Hydroxyalkylen sein kann, die gleich oder verschieden sein können und H, OH,  $-\text{NH}_2$ , ein substituiertes oder unsubstituiertes Acyl, substituiertes oder unsubstituiertes Alkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Aryl, substituiertes oder unsubstituiertes Cycloalkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Aralkyl oder einen substituierten oder unsubstituierten heterocyclischen Rest oder  $-\text{SR}_3$ , Cl, und  $-\text{NR}_3\text{R}_4$  bedeuten, worin die gleich oder verschieden sein können und H, OH, substituiertes oder unsubstituiertes Acyl, substituiertes oder unsubstituiertes Alkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Aryl, substituiertes oder unsubstituiertes Aralkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Cycloalkyl oder einen substituierten oder unsubstituierten heterocyclischen Rest bedeuten,

und deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Ester sowie Salze der Ester oder Verbindungen, die bei Applikation die zu verabreichenden Verbindungen als Stoffwechsel- oder Abbauprodukte bilden, in Kombination mit den für die Prophylaxe und für die Behandlung der jeweiligen Autoimmunkrankheit spezifischen Autoantigenen oder in Kombination mit den für die Prophylaxe und die Behandlung der jeweiligen Allergie spezifischen Allergenen verwendet werden, wobei anstelle der jeweiligen Autoantigene oder Allergene auch deren Fragmente oder Derivate sowie die Analoga oder deren Fragmente der Autoantigene oder Allergene verwendet werden können, sofern sie jeweils dieselben immunologischen Eigenschaften wie die entsprechenden Gesamtmoleküle aufweisen, und wobei die Bisphosphonsäuren oder ihre Derivate und die Autoantigene oder Allergene, bzw. deren Fragmente, Derivate oder Analoga gleichzeitig oder nacheinander appliziert werden können.

Dabei kann die Verabreichung der Substanzen sowohl synchron als auch zeitlich versetzt durch gleichzeitige oder getrennte Applikation der Wirkstoffe erfolgen.

Aus der Gruppe der Bisphosphonsäuren und deren Derivaten der allgemeinen Formel I wird für die Verwendung zur Prophylaxe und zur Behandlung von Autoimmunkrankheiten oder Allergien, den Bisphosphonsäuren und deren Derivaten der allgemeinen Formel:



30

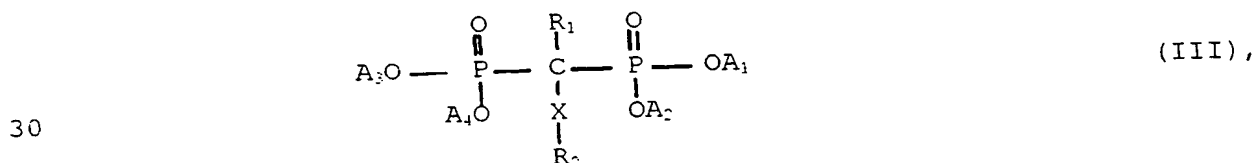
worin

$\text{A}_1, \text{A}_2, \text{A}_3, \text{A}_4$ , die gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, einen Alkylrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, der verzweigt oder unverzweigt sein kann, einen Arylrest, einen Aralkylrest, Cycloalkylrest oder einen heterocyclischen Rest, wobei diese Reste noch durch funktionelle Gruppen substituiert sein können,

35

- ein Metall der 1., 2. oder 3. Hauptgruppe des periodischen Systems, wie Na, K, Ca, Mg, Al, sowie substituiertes oder unsubstituiertes Ammonium oder Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten, bedeuten,
- 5  $R_1$ , H, OH,  $NH_2$ ,  
 $X$ , das auch wegfallen kann, oder Alkylen, Alkenylen oder Hydroxyalkylen, mit jeweils 1 bis 12 Kohlenstoffatomen sein kann,
- 10  $R_2$ , H, OH,  $NH_2$ , ein Alkylrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, der verzweigt oder unverzweigt sein kann, einen Arylrest, Aralkylrest, Cycloalkylrest oder einen heterocyclischen Rest, wobei diese Reste noch durch funktionelle Gruppen substituiert sein können, oder  $-SR_3$ , Cl, und  $-NR_3R_4$  bedeuten, worin
- 15  $R_3, R_4$ , die gleich oder verschieden sein können und H, OH, einen Alkylrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, der verzweigt oder unverzweigt sein kann, einen Arylrest, Aralkylrest, Cycloalkylrest oder einen heterocyclischer Rest, wobei diese Reste noch durch funktionelle Gruppen substituiert sein können
- 20 bedeuten,
- der Vorzug gegeben.

- 25 Als besonders wirksam haben sich Bisphosphonsäuren und deren Derivate der allgemeinen Formel:

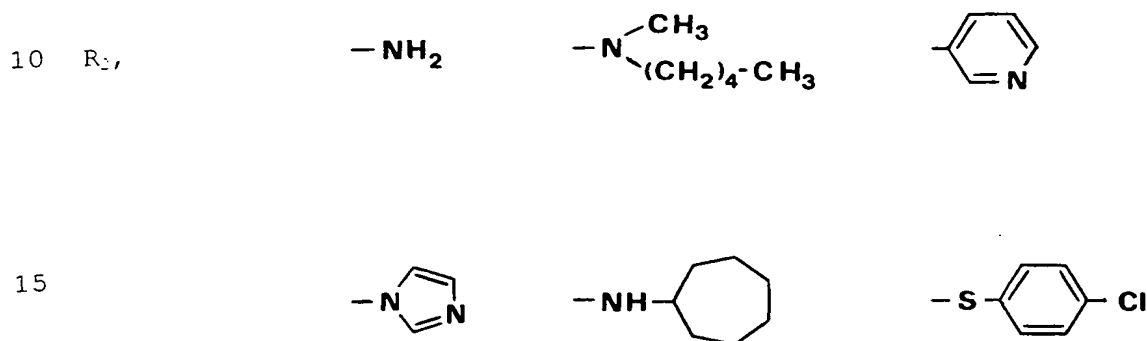


- worin
- 35  $A_1, A_2, A_3, A_4$ , die gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, einen Alkylrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, der verzweigt oder unverzweigt sein kann, einen Arylrest, Aralkylrest, Cycloalkylrest oder einen heterocyclischen Rest, wobei diese Reste noch durch



funktionelle Gruppen substituiert sein können, ein Metall der 1., 2. oder 3. Hauptgruppe des periodischen Systems, wie Na, K, Ca, Mg, Al sowie substituiertes oder unsubstituiertes Ammonium oder Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten, bedeuten,

$R_1$ , H, OH,  
 $X$ , das auch wegfallen oder  $(CH_2)_{1-5}$ , Amidino,



bedeuten kann, erwiesen.

- 20 Einige Beispiele hierfür sind:  
 Amino-hydroxy-methyliden-bisphosphonsäure (AMP),  
 2-Amino-1-hydroxyethyliden-1,1-bisphosphonsäure (AEP),  
 3-Amino-1-hydroxypropyliden-1,1-bisphosphonsäure (Pamidronsäure),  
 4-Amino-1-hydroxybutyliden-1,1-bisphosphonsäure (Alendronsäure),  
 25 6-Amino-1-hydroxyhexyliden-1,1-bisphosphonsäure (AHP),  
 Amidinomethylen-bisphosphonsäure (AIMP),  
 3-Methylpentylamino-1-hydroxy-propyliden-1,1-bisphosphonsäure  
 (Ibandronsäure),  
 2-(3-Pyridinyl)-1-hydroxyethyliden-bisphosphonsäure  
 30 (Risedronsäure),  
 1-Hydroxy-2-(imidazol-1-yl)-ethyliden-1,1-bisphosphonsäure  
 (Zoledronsäure),  
 Cycloheptyl-aminomethylen-diphosphonsäure (Cimadronsäure),  
 4-Chlorphenyl-thiomethylen-1,1-bisphosphonsäure (Tiludronsäure)  
 35 sowie deren Derivate erwiesen.

Die Prophylaxe und die Behandlung von Autoimmunkrankheiten und Allergien erfolgt durch kombinierte Anwendung einer Bisphosphonsäure-

- re oder ihren Derivaten und einem, die jeweilige Autoimmunkrankheit auslösenden Autoantigenen wie beispielsweise bei
- |    |                                     |  |
|----|-------------------------------------|--|
|    | Multipler Sklerose                  | mit Myelin Basischen Protein (MBP),<br>weiteren Extrakten aus dem<br>Gewebe des Nervensystems, |
| 5  | Rheumatoide Arthritis               | mit Kollagen des<br>Typs I, II oder III,   |
|    | Hashimoto-Thyreoiditis              | mit Thyreoglobulin,  |
|    | Myasthenia gravis                   | mit Acetylcholinrezeptorprotein,   |
| 10 | Lupus erythematodes                 | mit DNS,   |
|    | Diabetes mellitus                   | mit Inselzell-Extrakten,<br>Humaninsulin,  |
|    | Primär-biliäre Zirrhose             | mit Leberextrakten   |
|    | Aktive chronische Hepatitis         | mit Leberzellextrakten,  |
| 15 | Adrenalitis/Addison-Krankheit       | mit Nebennierenrindenextrakten,  |
|    | Polymyositis                        | mit Hautextrakten, Muskelextrakten   |
|    | Dermatomyositis                     | mit Muskel- und/oder<br>Hautextrakten,   |
| 20 | Autoimmunhämolytische Anämie        | mit Extrakten aus Zellen der<br>hämatopoetischen Linie,  |
|    | Herzmuskel-, Herzhautentzündung     | mit Herzextrakten,   |
|    | Sklerodermie                        | mit Hautextrakten,<br>Hautzellextrakten,   |
|    | Uveitis (Phakouveitis,              | mit Augenlinsenproteinen,  |
| 25 | sympathische Ophthalmie)            | S-Antigenen, S-Antigen-<br>gemischen,  |
|    | Pemphigus vulgaris                  | mit Hautextrakten,   |
|    | Pemphigoid                          | mit Hautextrakten,   |
|    | Perniziöse Anämie                   | mit Magenzellextrakten,<br>Parietalzellextrakten,  |
| 30 |                                     | Intrinsischen Faktor,  |
|    | Autoimmune atrophische<br>Gastritis | mit Magenzellextrakten,  |
|    | Crohn-Krankheit                     | mit Darmextrakten,   |
| 35 | Colitis ulcerosa                    | mit Darmextrakten  |
|    | oder bei Allergien                  | mit dem allergiespezifischen<br>Allergen.  |

Als kombinierte Anwendung werden auch die Fälle verstanden, bei denen Autoantigene oder Allergene bereits vorhanden sind. Dazu gehört z.B. Morbus Crohn, bei dem das Autoantigen krankheitsbedingt bereits im Darm vorhanden ist. In diesem Fall müssen bei oraler oder  
5 rektaler Applikation nur die Bisphosphonsäuren oder ihre Derivate verabreicht werden. Ebenso entfällt die Verabreichung des Allergens, wenn der Betroffene sich während der Therapie in einer Umgebung befindet, in der das allergiespezifische Allergen bereits vorhanden ist (z.B. zur Pollenflugzeit die Pollen).

10

Die kombinierte Anwendung kann nicht nur oral, z.B. mittels Tabletten etc., erfolgen, sondern kann beispielsweise auch rektal, inhalativ, durch Auftragen auf Haut oder Schleimhäute verabreicht werden. Bevorzugte Anwendungsformen sind die orale und die inhalative Appli-  
15 kation sowie das Auftragen auf Haut oder Schleimhäute.

Von diesen Anwendungsformen hat sich die Inhalation als eine besonders schonende Anwendungsform erwiesen, da bereits mit sehr geringen Mengen an Autoantigen oder Allergen und Bisphosphonsäure oder  
20 ihren Derivaten eine hohe Wirksamkeit erzielt wird und damit eventuelle Nebenwirkungen der Wirkstoffe gering gehalten werden.

Von den Bisphosphonsäuren und ihren Derivaten werden bevorzugt solche angewandt, die schlecht resorbiert werden, wozu z.B. die Amino-  
25 bisphosphonsäuren und ihre Derivate gehören.

Bevorzugte pharmazeutische Zusammensetzungen sind Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Granulate, Suppositorien, Lösungen, Suspensionen und Emulsionen, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotionen, Puder und Sprays.  
30 Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate können den oder die Wirkstoffe neben den üblichen Trägerstoffen enthalten, wie (a) Füll- und Streckmittel, z. B. Stärke, Milchzucker, Rohrzucker, Glukose, Mannit und Kieselsäure, (b) Bindemittel, z.B. Carboxymethylcellulose, Alginate, Gelatine, Polyvinylpyrrolidon, (c) Feuchthaltemittel, z. B.  
35 Glycerin, (d) Sprengmittel, z.B. Agar-Agar, Calciumcarbonat und Natriumcarbonat, (e) Lösungsverzögerer, z.B. Paraffin und (f) Resorptionsbeschleuniger,

z.B. quaternäre Ammoniumverbindungen, (g) Netzmittel, z.B. Cetylal-  
kohol, Glycerinmonostearat, (h) Adsorptionsmittel, z.B. Kaolin und  
Bentonit und (i) Gleitmittel, z.B. Talkum, Calcium- und Magnesium-  
stearat und feste Polyethylenglykole oder Gemische der unter (a)  
5 bis (i) aufgeführten Stoffe.

Die Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate können mit  
den üblichen, gegebenenfalls Opakisierungsmittel enthaltenden,  
Überzügen und Hüllen versehen und so zusammengesetzt sein, daß sie  
10 den oder die Wirkstoffe nur oder bevorzugt in einem bestimmten Teil  
des Intestinaltraktes gegebenenfalls verzögert abgeben, wobei als  
Einbettungsmassen z.B. Polymersubstanzen und Wachse verwendet wer-  
den können.

15 Der oder die Wirkstoffe können gegebenenfalls mit einem oder mehre-  
ren der oben angegebenen Trägerstoffe auch in mikroverkapselter  
Form vorliegen.

Suppositorien können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen  
20 wasserlöslichen oder wasserunlöslichen Trägerstoffe enthalten, z.B.  
Polyethylenglykole, Fette, z.B. Kakaofett und höhere Ester (z.B.  
C<sub>14</sub>-Alkohol mit C<sub>18</sub>-Fettsäure) oder Gemische dieser Stoffe.

Salben, Pasten, Cremes und Gele können neben dem oder den Wirkstof-  
25 fen die üblichen Trägerstoffe enthalten, z.B. tierische und pflanz-  
liche Fette, Wachse, Paraffine, Stärke, Tragant, Cellulosederivate,  
Polyethylenglykole, Silikone, Bentonite, Kieselsäure, Talkum und  
Zinkoxid oder Gemische dieser Stoffe.

30 Puder und Sprays können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen  
Trägerstoffe enthalten, z.B. Milchzucker, Talkum, Kieselsäure, Alu-  
miniumhydroxid, Calciumsilicat und Polyamidpulver oder Gemische  
dieser Stoffe. Sprays können zusätzlich die üblichen Treibmittel,  
z.B. Chlorfluorkohlenwasserstoffe, enthalten.

35 Lösungen und Emulsionen können neben dem oder den Wirkstoffen die  
üblichen Trägerstoffe, wie Lösungsmittel, Lösungsvermittler und  
Emulgatoren, z.B. Wasser, Ethylalkohol, Isopropylalkohol, Ethylcar-

bonat, Ethylacetat, Benzylalkohol, Benzylbenzoat, Propylenglykol, 1,3-Butylenglykol, Dimethylformamid, Öle, insbesondere Baumwollsaatöl, Erdnußöl, Maiskeimöl, Olivenöl, Ricinusöl und Sesamöl, Glycerin, Glycerinformal, Tetrahydrofurfurylalkohol, Polyethylenglykole und  
5 Fettsäureester des Sorbitans oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

Suspensionen können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe, wie flüssige Verdünnungsmittel, z.B. Wasser, Ethylalkohol, Propylenglykol, Suspendiermittel, z.B. ethoxylierte Isostearylalkohole, Polyoxyethylensorbit- und Sorbitan-Ester, mikrokristalline Cellulose, Aluminiummetahydroxid, Bentonit, Agar-Agar und Tragant oder Gemische dieser Stoffe enthalten.  
10

Die genannten Formulierungsformen können auch Färbemittel, Konservierungsstoffe sowie geruchs- und geschmacksverbessernde Zusätze, z. B. Pfefferminzöl und Eukalyptusöl und Süßmittel, z.B. Saccharin, enthalten.  
15

Bisphosphonsäuren oder ihre Derivate der Formel (I) eignen sich zur gleichzeitigen, getrennten oder zeitlich abgestuften Anwendung mit den Autoantigenen oder Allergenen, daher sollten diese Verbindungen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen, vorzugsweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5 Gew.%, der Gesamt Mischung vorhanden sein. Die Konzentration der Autoantigene oder Allergene soll auch hier 0.1 bis 99,5 Gew.% betragen.  
20  
25

Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer den Verbindungen der Formel (I) und dem Autoantigen oder Allergen auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.  
30

Die Herstellung der oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen erfolgt in üblicher Weise nach bekannten Methoden, z. B. durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit dem oder den Trägerstoffen.

Die genannten Zubereitungen können bei Mensch oder Tier entweder oral, rektal, intravaginal, lokal (Puder, Salbe, Tropfen) und in Hohlräumen und Körperhöhlen angewendet werden. Als geeignete Zubereitungen kommen Lösungen und Suspensionen für die orale Therapie,  
35

Gele, Aufgußformulierungen, Emulsionen, Salben oder Tropfen in Frage. Zur lokalen Therapie können ophthalmologische und dermatologische Formulierungen, Silber- und andere Salze, Ohrentropfen, Augensalben, Puder oder Lösungen verwendet werden. Bei Tieren kann die Aufnahme auch über das Futter oder Trinkwasser in geeigneter Formulierung erfolgen. Ferner können Gele, Pulver, Puder, Tabletten, Retard-Tabletten, Premixe, Konzentrate, Granulate, Pellets, Boli, Kapseln, Aerosole, Sprays, Inhalate bei Mensch und Tier angewendet werden. Ferner können die erfindungsgemäßen Verbindungen in andere Trägermaterialien, wie zum Beispiel Kunststoffe (Kunststoffketten zur lokalen Therapie), Kollagen oder Knochenzement eingearbeitet werden.

Die notwendigen Mengen der einzelnen Derivate zur Erzielung des gewünschten Effektes unterscheiden sich sehr stark. Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die Wirkstoffe der Formel (I) in Gesamtmengen von etwa 0,5 bis etwa 2000 mg je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa 0,5 bis etwa 2000 mg. Es kann jedoch erforderlich sein, von den genannten Dosierungen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von der Art und dem Körpergewicht des zu behandelnden Patienten, der Art und Schwere der Erkrankung, der Art der Zubereitung und der Applikation des Arzneimittels sowie dem Zeitraum bzw. Intervall, innerhalb welchem die Verabreichung erfolgt.

So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der obengenannten Menge Wirkstoff auszukommen, während in anderen Fällen die oben angeführte Wirkstoffmenge überschritten werden muß. Die Festlegung der jeweils erforderlichen optimalen Dosierung und Applikationsart der Wirkstoffe kann durch den Fachmann aufgrund seines Fachwissens erfolgen.

Bei der Behandlung von Tieren können die erfindungsgemäß zu verwendenden Verbindungen in den üblichen Konzentrationen und Zubereitungen zusammen mit dem Futter bzw. mit Futterzubereitungen oder mit dem Trinkwasser gegeben werden.

Beispiele

Zur Herstellung von Tabletten in an sich bekannter Weise wird eine Mischung von

1. 3-Amino-1-hydroxypropyliden-1,1-bisphosphonat,  
5      Dinatriumsalz,      600 mg  
        Bovines Kollagen Typ II      10 mg  
        Mannit      400 mg  
        Stärke      50 mg  
        Magnesiumstearat      10 mg
- 10      2. 4-Amino-1-hydroxybutyliden-1,1-bisphosphonat  
         (Mononatriumsalz)  $3\text{H}_2\text{O}$       26 mg  
         Bovines Kollagen Typ II      10 mg  
         Mannit      400 mg  
15      Stärke      50 mg  
         Magnesiumstearat      10 mg
- 20      3. 3-Methylpentylamino-1-hydroxypropyliden-1,1-bisphosphonat  
         Mononatriumsalz  $1\text{H}_2\text{O}$       1,125 mg  
         Bovines Kollagen Typ II      10 mg  
         Mannit      400 mg  
         Stärke      50 mg  
         Magnesiumstearat      10 mg
- 25      4. 3-Amino-1-hydroxypropyliden-1,1-bisphosphonat,  
         Dinatriumsalz,      600 mg  
         Myelin Basisches Protein (MBP)      8 mg  
         Mannit      400 mg  
         Stärke      50 mg  
30      Magnesiumstearat      10 mg
- 35      5. 4-Amino-1-hydroxybutyliden-1,1-bisphosphonat  
         (Mononatriumsalz)  $3\text{H}_2\text{O}$       26 mg  
         Myelin Basisches Protein (MBP)      8 mg  
         Mannit      400 mg  
         Stärke      50 mg  
         Magnesiumstearat      10 mg

6. 3-Methylpentylamino-1-hydroxypropyliden-1,1-bisphosphonat  
Mononatriumsalz  $1\text{H}_2\text{O}$  1,125 mg  
Myelin Basisches Protein (MBP) 8 mg  
Mannit 400 mg  
5 Stärke 50 mg  
Magnesiumstearat 10 mg

verwendet.

Zur Herstellung von Kapseln in an sich bekannter Weise werden

- 10 7. 3-Amino-1-hydroxypropyliden-1,1-bisphosphonat,  
Dinatriumsalz, 600 mg  
Myelin Basisches Protein (MBP) 8 mg  
Proteolipid Protein 15 mg  
Magnesiumstearat 15 mg  
15
8. 4-Amino-1-hydroxybutyliden-1,1-bisphosphonat  
(Mononatriumsalz)  $3\text{H}_2\text{O}$  26 mg  
Myelin Basisches Protein (MBP) 8 mg  
Proteolipid Protein 15 mg  
20 Magnesiumstearat 15 mg
9. 3-Methylpentylamino-1-hydroxypropyliden-1,1-bisphosphonat  
Mononatriumsalz  $1\text{H}_2\text{O}$  1,125 mg  
Myelin Basisches Protein (MBP) 8 mg  
25 Proteolipid Protein 15 mg  
Magnesiumstearat 15 mg
10. 3-Amino-1-hydroxypropyliden-1,1-bisphosphonat,  
Dinatriumsalz, 600 mg  
30 Bovines Kollagen Typ II 10 mg  
Magnesiumstearat 15 mg
11. 4-Amino-1-hydroxybutyliden-1,1-bisphosphonat  
(Mononatriumsalz)  $3\text{H}_2\text{O}$  26 mg  
Bovines Kollagen Typ II 10 mg  
35 Magnesiumstearat 15 mg



## 12. 3-Methylpentylamino-1-hydroxypropyliden-1,1-bisphosphonat

Mononatriumsalz $1\text{H}_2\text{O}$	1,125 mg
Bovines Kollagen Typ II	10 mg
Magnesiumstearat	15 mg

5 verwendet, wobei

die vorstehenden Bestandteile miteinander vermischt und dann in eine harte Gelatine kapsel in herkömmlicher Weise eingebracht werden.

10 Zur Herstellung einer Zubereitung zur Inhalation für eine Dosis von 2 ml werden:

## 13. 4-Amino-1-hydroxybutyliden-1,1-bisphosphonat

(Mononatriumsalz) $3\text{H}_2\text{O}$	1,3 mg
Myelin Basisches Protein	15 mg
$\beta$ -Cyclodextrinhydrat	7 mg
15 pH 7,2 Phosphatpuffer	0,2 ml
zur Injektion geeignetes Wasser;	

## 14. 3-Amino-1-hydroxypropyliden-1,1-bisphosphonat,

Dinatriumsalz,	30 mg
20 Myelin Basisches Protein	15 mg
$\beta$ -Cyclodextrinhydrat	7 mg
pH 7,2 Phosphatpuffer	0,2 ml
zur Injektion geeignetes Wasser;	

## 25 15. 3-Methylpentylamino-1-hydroxypropyliden-1,1-bisphosphonat

Mononatriumsalz $1\text{H}_2\text{O}$	0,25 mg
Myelin Basisches Protein	15 mg
$\beta$ -Cyclodextrinhydrat	7 mg
pH 7,2 Phosphatpuffer	0,2 ml
30 zur Injektion geeignetes Wasser;	

## 16. 4-Amino-1-hydroxybutyliden-1,1-bisphosphonat

(Mononatriumsalz) $3\text{H}_2\text{O}$	1,3 mg
Bovines Kollagen Typ II	10 mg
35 $\beta$ -Cyclodextrinhydrat	7 mg
pH 7,2 Phosphatpuffer	0,2 ml
zur Injektion geeignetes Wasser;	

17. 3-Amino-1-hydroxypropyliden-1,1-bisphosphonat,  
Dinatriumsalz, 30 mg  
Bovines Kollagen Typ II 10 mg  
 $\beta$ -Cyclodextrinhydrat 7 mg  
5 pH 7,2 Phosphatpuffer 0,2 ml  
zur Injektion geeignetes Wasser;
18. 3-Methylpentylamino-1-hydroxypropyliden-1,1-bisphosphonat  
Mononatriumsalz 1H<sub>2</sub>O 0,25 mg  
10 Bovines Kollagen Typ II 10 mg  
 $\beta$ -Cyclodextrinhydrat 7 mg  
pH 7,2 Phosphatpuffer 0,2 ml  
zur Injektion geeignetes Wasser

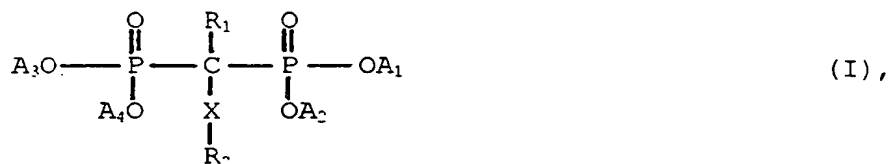
verwendet.

15

Das Bisphosphonat (z.B. Alendronat) und das Autoantigen (z.B. MBP)  
werden in einer Phosphatpufferlösung gelöst und darin das  
 $\beta$ -Cyclodextrin-hydrat aufgelöst. Die Lösung wird mit zur Injektion  
geeignetem Wasser auf das gewünschte Volumen aufgefüllt, durch Fil-  
20 trieren sterilisiert und aseptisch in Behälter, die für Inhalation  
durch Zerstäubung geeignet sind, gefüllt.

Patentansprüche

1. Verwendung von Bisphosphonsäuren sowie deren Derivaten zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und Behandlung von Autoimmunkrankheiten oder Allergien, dadurch gekennzeichnet, daß als Bisphosphonsäuren und deren Derivate solche der allgemeinen Formel:



worin

$\text{A}_1, \text{A}_2, \text{A}_3, \text{A}_4$ , die gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, substituiertes oder unsubstituiertes Alkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Aryl, substituiertes oder unsubstituiertes Aralkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Cycloalkyl oder einen substituierten oder unsubstituierten heterocyclischen Rest, ein Metall der 1., 2. oder 3. Hauptgruppe des periodischen Systems, wie Na, K, Ca, Mg, Al sowie substituiertes oder unsubstituiertes Ammonium oder Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten, bedeuten,

X, das auch wegfallen kann oder Alkylen, Alkenylen oder Hydroxyalkylen sein kann,

$\text{R}_1, \text{R}_2$ , die gleich oder verschieden sein können und H, OH,  $-\text{NH}_2$ , ein substituiertes oder unsubstituiertes Acyl, substituiertes oder unsubstituiertes Alkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Aryl, substituiertes oder unsubstituiertes Cycloalkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Aralkyl oder einen substituierten oder unsubstituierten heterocyclischen Rest oder  $-\text{SR}_3$ , Cl, und  $-\text{NR}_3\text{R}_4$  bedeuten, worin

$\text{R}_3, \text{R}_4$ , die gleich oder verschieden sein können und H, OH, substituiertes oder unsubstituiertes Acyl, substi-

tuirtes oder unsubstituiertes Alkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Aryl, substituiertes oder unsubstituiertes Aralkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Cycloalkyl oder einen substituierten oder unsubstituierten heterocyclischen Rest bedeuten,

und deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Ester sowie Salze der Ester oder Verbindungen, die bei Applikation die zu verabreichenden Verbindungen als Stoffwechsel- oder Abbauprodukte bilden,

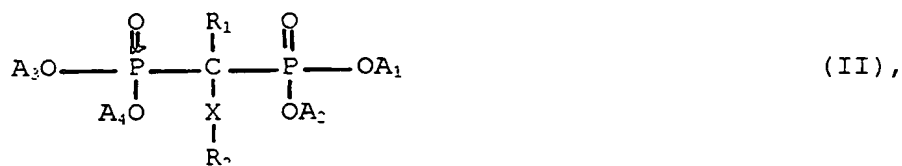
in Kombination mit den für die Prophylaxe und für die Behandlung der jeweiligen Autoimmunkrankheit spezifischen Autoantigenen oder

in Kombination mit den für die Prophylaxe und die Behandlung der jeweiligen Allergie spezifischen Allergenen verwendet werden,

wobei anstelle der jeweiligen Autoantigene oder Allergene auch deren Fragmente oder Derivate, sowie die Analoga und deren Fragmente der Autoantigene oder Allergene verwendet werden können, sofern sie jeweils dieselben immunologischen Eigenschaften wie die entsprechenden Gesamtmoleküle aufweisen, und wobei die Bisphosphonsäure oder ihre Derivate und die Autoantigene oder die Allergene, bzw. deren Fragmente, Derivate oder Analoga

gleichzeitig oder nacheinander appliziert werden können.

2. Pharmazeutische Komposition für die Verwendung zur Prophylaxe und zur Behandlung von Autoimmunkrankheiten oder Allergien gemäß Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß sie als Bisphosphonsäuren und deren Derivate solche der allgemeinen Formel:



worin

5            $A_1, A_2, A_3, A_4$ , die gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, einen Alkylrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, der verzweigt oder unverzweigt sein kann, einen Arylrest, Aralkylrest, Cycloalkylrest oder einen heterocyclischen Rest, wobei diese Reste noch durch funktionelle Gruppen substituiert sein können, ein Metall der 1., 2. oder 3. Hauptgruppe des periodischen Systems, wie Na, K, Ca, Mg, Al, sowie substituiertes oder unsubstituiertes Ammonium oder Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten, bedeuten, 10

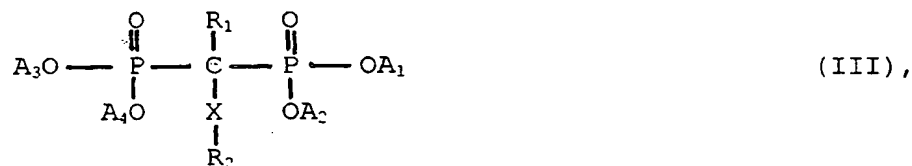
$R_1$ , H, OH,  $NH_2$ ,  
          X, das auch wegfallen kann, oder Alkylen, Alkenylen oder Hydroxyalkylen, mit jeweils 1 bis 12 Kohlenstoffatomen sein kann, 15

$R_2$ , H, OH,  $NH_2$ , einen Alkylrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, der verzweigt oder unverzweigt sein kann, einen Arylrest, Aralkylrest, Cycloalkylrest oder einen heterocyclischen Rest, wobei diese Reste noch durch funktionelle Gruppen substituiert sein können, oder  $-SR_3$ , Cl, und  $-NR_3R_4$  bedeuten, worin 20

$R_3, R_4$ , die gleich oder verschieden sein können und H, OH, einen Alkylrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, der verzweigt oder unverzweigt sein kann, einen Arylrest, Aralkylrest, Cycloalkylrest oder einen heterocyclischen Rest, wobei diese Reste noch durch funktionelle Gruppen substituiert sein können bedeuten, 25

30 enthält.

3. Pharmazeutische Komposition für die Verwendung zur Prophylaxe und zur Behandlung von Autoimmunkrankheiten oder Allergien gemäß Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß sie als Bisphosphonsäuren und deren Derivate solche der allgemeinen Formel: 35



5

worin

$\text{A}_1, \text{A}_2, \text{A}_3, \text{A}_4$ , die gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, einen Alkylrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, der verzweigt oder unverzweigt sein kann, einen Arylrest, Aralkylrest, Cycloalkylrest oder einen heterocyclischen Rest, wobei diese Reste noch durch funktionelle Gruppen substituiert sein können, ein Metall der 1., 2. oder 3. Hauptgruppe des periodischen Systems, wie Na, K, Ca, Mg, Al, sowie substituiertes oder unsubstituiertes Ammonium oder Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten, bedeuten,

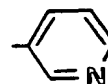
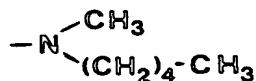
15

 $\text{R}_1$ ,

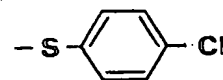
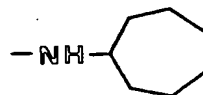
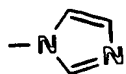
H, OH,

 $\text{X}$ ,das auch wegfallen oder  $(\text{CH}_2)_{1-5}$ , Amidino,

20

 $\text{R}_2$ , $-\text{NH}_2$ 

25



bedeuten kann,

30

enthält.

35

4. Verwendung von Bisphosphonsäuren und deren Derivaten in Kombination mit Autoantigenen oder Allergenen zur Herstellung von Arzneimitteln für die Prophylaxe und die Behandlung von Autoimmunkrankheiten und Allergien gemäß Anspruch 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß zur Behandlung von

	Multipler Sklerose	Myelin Basisches Protein (MBP), weitere Extrakte aus dem Gewebe des Nervensystems,
	Rheumatoider Arthritis	Kollagen des
5	Hashimoto-Thyreoiditis	Typs I, II oder III,
	Myasthenia gravis	Thyreoglobulin,
	Lupus erythematoses	Acetylcholinrezeptorprotein,
	Diabetes mellitus	DNS,
10		Inselzell-Extrakte,
	Primär-biliäre Zirrhose	Humaninsulin,
	Aktiver chronischer Hepatitis	Leberextrakte
	Adrenalitis/Addison-Krankheit	Leberzellextrakte,
	Polymyositis	Nebennierenrindenextrakte,
15	Dermatomyositis	Hautextrakte, Muskelextrakte
		Muskel- und/oder
		Hautextrakte,
	Autoimmunhämolytische Anämie	Extrakte aus Zellen der hämatopoetischen Linie
	Herzmuskel-,	
20	Herzhautentzündung	Herzextrakte,
	Sklerodermie	Hautextrakte,
		Hautzellextrakte,
	Uveitis (Phakouveitis, sympathische Ophthalmie)	Augenlinsenproteine,
25	Pemphigus vulgaris	S-Antigene, S-Antigengemische,
	Pemphigoid	Hautextrakte,
	Perniziöser Anämie	Hautextrakte,
		Magenzellextrakte,
		Parietalzellextrakte,
		Intrinsischer Faktor,
30	Autoimmune atrophischer Gastritis	Magenzellextrakte,
	Crohn-Krankheit	Darmextrakte,
	Colitis ulcerosa	Darmextrakte oder
	Allergien	allergiespezifische
35		Allergene

kann auch

entfallen

verwendet werden.

5. Verwendung von Bisphosphonsäuren und deren Derivaten zur Herstellung von Arzneimitteln für die Prophylaxe und die Behandlung von Autoimmunkrankheiten oder Allergien gemäß Anspruch 1, 2 oder 3 dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitungen der Kombinationen in fester Form, als Salben, als Lösungen oder als Sprays angewendet werden.



**PCT**WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<b>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>7</sup> :</b> <b>A61K 45/06, A61P 37/00</b>	<b>A3</b>	<b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/00182</b> <b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 6. Januar 2000 (06.01.00)</b>
<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/DE99/01844 <b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 24. Juni 1999 (24.06.99) <b>(30) Prioritätsdaten:</b> 198 28 450.0      26. Juni 1998 (26.06.98)      DE <b>(71)(72) Anmelder und Erfinder:</b> JOMAA, Hassan [DE/DE]; Breslauer Strasse 24, D-35398 Giessen (DE). <b>(74) Anwalt:</b> LOTTERHOS & PARTNER GBR; Lichtensteinstrasse 3, D-60322 Frankfurt am Main (DE).	<b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AL, AU, BB, CA, CN, CU, CZ, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KP, KR, LK, LT, LV, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). <b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i> <b>(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts:</b> 30. März 2000 (30.03.00)	
<b>(54) Title:</b> MEDICAMENTS CONTAINING BISPHOSPHONIC ACIDS AND DERIVATIVES THEREOF WHICH ARE PROVIDED FOR PREVENTING AND TREATING AUTOIMMUNE DISEASES AND ALLERGIES <b>(54) Bezeichnung:</b> BISPHOSPHONSÄUREN UND DEREN DERIVATE ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL ZUR PROPHYLAXE UND ZUR BEHANDLUNG VON AUTOIMMUNKRANKHEITEN SOWIE VON ALLERGIEEN <b>(57) Abstract</b> The invention relates to the use of bisphosphonic acids and the derivatives thereof for producing medicaments for preventing and treating autoimmune diseases or allergies combined with the autoantigens specifically used for treating the respective autoimmune disease or combined with the allergens specifically used for treating the respective allergy. Some examples of the bisphosphonic acids or derivatives thereof which are used according to the invention include amino-hydroxy-methylidene-bisphosphonic acid (AMP), 2-amino-1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonic acid (AEP), pamidronic acid, alendronic acid, 6-amino-1-hydroxyhexylidene-1,1-bisphosphonic acid (AHP), amidinomethylene-bisphosphonic acid (AIMP), ibandronic acid, risedronic acid, zoledronic acid, cimadronic acid, and tiludronic acid. Some examples of autoimmune diseases in which bisphosphonic acids or the derivatives thereof can be used include rheumatoid arthritis, severe myasthenia, diabetes mellitus, uveitis, and scleroderma. The bisphosphonic acids or the derivatives thereof and the autoantigens or allergens can be applied simultaneously or in succession. The preparations of the combinations can be used in solid form, as ointments, as solutions or as sprays. <b>(57) Zusammenfassung</b> Die Erfindung betrifft die Verwendung von Bisphosphonsäuren sowie deren Derivaten zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und Behandlung von Autoimmunkrankheiten oder Allergien in Kombination mit den für Behandlung der jeweiligen Autoimmunkrankheit spezifischen Autoantigenen bzw. mit den für die Behandlung der jeweiligen Allergie spezifischen Allergenen. Einige Beispiele für die gemäß Erfindung verwendeten Bisphosphonsäuren bzw. deren Derivate sind Amino-hydroxy-methyliden-bisphosphonsäure (AMP), 2-Amino-1-hydroxyethyliden-1,1-bisphosphonsäure (AEP), Pamidronsäure, Alendronsäure, 6-Amino-1-hydroxyhexyliden-1,1-bisphosphonsäure (AHP), Amidinomethylen-bisphosphonsäure (AIMP), Ibandronsäure, Risedronsäure, Zoledronsäure, Cimadronsäure, Tiludronsäure. Einige Beispiele für Autoimmunkrankheiten, bei denen Bisphosphonsäuren bzw. deren Derivate eingesetzt werden können, sind Rheumatoide Arthritis, Myasthenia gravis, Diabetes mellitus, Uveitis, Sklerodemie. Die Zubereitungen der Kombinationen können in fester Form, als Salben, als Lösungen, oder als Sprays angewendet werden.		

### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE 99/01844

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K45/06 A61P37/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 96 22790 A (XENOTECH INCORPORATED) 1 August 1996 (1996-08-01) claims 1,6,7 page 26, line 1 -page 28, line 13 -----	1-3



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

31 January 2000

Date of mailing of the international search report

07/02/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Peeters, J

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/DE 99/01844

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9622790	A	01-08-1996	US 5626845 A	06-05-1997
			US 5993817 A	30-11-1999
			AU 703222 B	18-03-1999
			AU 4764596 A	14-08-1996
			CA 2210484 A	01-08-1996
			EP 0813423 A	29-12-1997
			JP 10512885 T	08-12-1999
<hr/>				

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
 IPK 7 A61K45/06 A61P37/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
 IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 96 22790 A (XENOTECH INCORPORATED) 1. August 1996 (1996-08-01) Ansprüche 1,6,7 Seite 26, Zeile 1 -Seite 28, Zeile 13 -----	1-3

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

31. Januar 2000

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

07/02/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Peeters, J

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
W0 9622790 A	01-08-1996	US 5626845 A	06-05-1997
		US 5993817 A	30-11-1999
		AU 703222 B	18-03-1999
		AU 4764596 A	14-08-1996
		CA 2210484 A	01-08-1996
		EP 0813423 A	29-12-1997
		JP 10512885 T	08-12-1999
-----			